Über den Einfluß gesättigter Fettsäure (C_9 - C_{17}) auf die Fettsäuresynthese in Vitro

Horst Hartmann

1962

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. W. Seitz

ÜBER DEN EINFLUSS GESÄTTIGTER FETTSÄUREN (C_9 - C_{17}) AUF DIE FETTSÄURESYNTHESE IN VITRO

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Horst Hartmann
aus
Birnbach/Rott

1962

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. W. Seitz
Dekan: Professor Dr. W. Seitz

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Juli 1962

UNI-Druck, München 13, Amalienstraße 85

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Problemstellung	4
Methodik	5
Versuchsergebnisse	7
Diskussion	14
Zusammenfassung	16
Literatur	17
Lebenslauf	20

Einleitung

Der Hauptteil des Fettstoffwechsels im tierischen Organismus spielt sich in der Leber ab und der Anteil am Auf- und Abbau von Fettsäuren in den Fettdepots ist nur sehr gering. Die genaue Erforschung dieser Vorgänge war aber erst durch die Einführung der Isotopen möglich, mit deren Hilfe es gelang, die Stoffe zu markieren und so die Zwischenprodukte der einzelnen Reaktionsfolgen zu identifizieren.

Schon F. Knoop versuchte mit schwerverbrennbaren Resten, die er in das Molekül einführte, die Zwischenprodukte beim Fettstoffwechsel zu erfassen (1). Er verfütterte zu diesem Zweck phenylsubstituierte Fettsäuren und stellte fest, daß diese fortlaufend um zwei Kohlenstoffatome verkürzt wurden. Da die Fettsäureketten dabei am β-C-Atom gespalten werden, wurde diese Reaktion "β-Oxydation" genannt. Es spaltet sich also von einem Molekül einer längeren Fettsäure jeweils ein Molekül Essigsäure ab. Da die meisten Enzyme nach beiden Reaktionsrichtungen wirksam sind, so erfolgt der Aufbau wie auch der Abbau der Fettsäuren nach dem gleichen Prinzip.

Es gelang aber erst hauptsächlich F. Lynen durch seine Untersuchungen, den Fettsäurestoffwechsel weitgehend zu klären (2). Ausgangsmaterial für die Bildung höherer Fettsäuren ist das Acetat, wie Rittenberg und Bloch mit ihren Versuchen an Ratten beweisen konnten (3). Sie verfütterten den Tieren Acetat, das an der Carboxylgruppe mit schwerem Kohlenstoff, an der Methylgruppe mit Deuterium markiert war und stellten an den, aus den Tieren isolierten, Fettsäuren fest, daß die Carboxylgruppe der Fettsäureketten die doppelte Konzentration an C^{14} besaßen als durchschnittlich die anderen C-Atome der Kette. Damit wurde gezeigt, daß sich mehrere Moleküle Essigsäure zu einem Molekül einer höheren Fettsäure kondensieren können. Bei Arbeiten mit gereinigten Fermentsystemen hat sich die Essigsäure aber als äußerst reaktionsträge erwiesen. Sie muß im Gewebe in einer Form auftreten, die es ihr ermöglicht, am Stoffwechselgeschehen teilzunehmen. Dies geschieht, wie Lynen aufklären konnte, in Form einer Mercaptanverbindung, der sog. "aktivierten Essigsäure" (4, 5). Bei dieser Verbindung ist das von Lipmann entdeckte Coenzym A (CoA) über eine Schwefelbrücke an den Acylrest gebunden ($CoA\text{-}S\text{-}COCH_3$). Hierdurch erst wird die Essigsäure zur Bildung höherer Fettsäureketten, gemäß der von Lynen beschriebenen "Fettsäurespirale" (2) befähigt.

Zur Kondensation zweier Moleküle "aktivierter Essigsäure" ist als Ferment die β-Ketothiolase notwendig. Es entsteht dann Acetacetyl-CoA und freies CoA. Andererseits ist die β-Ketothiolase auch befähigt, von β-Ketoacylresten Acetyl-CoA abzuspalten. Es soll aber für die verschiedenen Kettenlängen der β-Ketoacylreste spezifische Thiolasen geben. Beim nächsten Schritt in der Synthese der Fettsäuren entsteht durch Reduzierung der Ketogruppe das Oxybutyryl-CoA. Hier ist die β-Hydroxyacyldehyddrogenase, zusammen mit DPNH als Coferment wirksam. Das Oxybutyryl-CoA wird nun durch die Enolhydratase oder Crotonase durch Abspaltung von H_2O in das Crotonyl-CoA übergeführt. Weiterhin wird das Crotonyl-CoA durch die Äthylenreduktase zu einer "aktivierten Fettsäure" reduziert.

Durch mehrmaliges Durchlaufen dieser "Fettsäurespirale" kann jedesmal an eine Fettsäure ein C_2-Bruchstück angehängt werden und so aus einer kurzkettigen eine langkettige Fettsäure entstehen. Umgekehrt kann jeweils ein C_2-Fragment abgespalten werden. Schließlich wird also aus einer geradzahligen Fettsäurekette eine "aktivierte Essigsäure" übrigbleiben, welche sich nun mit Oxalessigsäure zur Zitronensäure kondensieren und den Zitronensäurezyklus durchlaufen kann, wobei sie zu CO_2 und H_2O verbrannt wird.

Der Abbau einer Fettsäure mit einer ungeradzahligen Kohlenstoffkette führt über die Propionsäure zu Methylmalonyl-CoA (6). Dieses steht mit Succinyl-CoA in einem, durch eine spezifische Isomerase katalysiertem, Gleichgewicht. An der Enzymreaktion ist das von Barker (7) entdeckte Cobalamin Coenzym beteiligt.

Neben der "Fettsäurespirale" ist nach neueren Ergebnissen (8) noch ein anderer Weg zur Bildung höherer Fettsäuren möglich. Dabei soll aus Acetyl-CoA und Bikarbonat, in einer von Biotin abhängigen Reaktion, Malonyl-CoA als Zwischenprodukt entstehen.

Während nun die "aktivierte Essigsäure" einerseits am Beginn der Fettsäuresynthese steht, mündet andererseits über sie der Fettsäureabbau in den Zitronensäurecyklus. Aber nicht nur der Fettabbau, sondern auch der Abbau von Kohlenhydraten und Eiweiß führt über die "aktivierte Essigsäure" in den Zitronensäurecyklus.

Nachdem bekannt war, daß bei Hunger oder Diabetes ein Anstieg der Ketokörper zu erkennen ist, wurde diese Tatsache auf einen Mangel an Oxalessigsäure zurückgeführt, der aus der gestörten Glykolyse resultiert und den Ablauf des Zitronensäurecyklus hindert. In weiteren Untersuchungen wurde aber in den Lebern diabetischer Tiere ein DPN/DPNH Quotient von 10 : 1 gefunden, gegen-

über einem Quotienten von 3 : 1 in den Lebern gesunder Tiere (9). Da dieses DPNH einerseits in der Glykolyse bei Oxydation von Phosphor-Glyzerin-Aldehyd entsteht, andererseits im Fettstoffwechsel zur Reduzierung von Acetacetyl-CoA zu Oxybutyryl-CoA gebraucht wird, ist es verständlich, daß eine gestörte Glykolyse auch eine Störung der Fettsäuresynthese nach sich zieht. Weiterhin ist in der "Fettsäurespirale" zur Reduzierung von Crotonyl-CoA TPNH als Wasserstoffdonator nötig, welches ebenfalls bei der Glykolyse und zwar bei der Dehydrierung der phosphorylierten Glukose zu 6 - Phosphoglukonsäure entsteht. Diese Abhängigkeit der Fettsäuresynthese von der Glykolyse konnte auch durch Untersuchungen von v. Brand und Helmreich gefunden werden (10).

Problemstellung

Durch eine aus Taubenlebern hergestellte Enzympräparation kann C^{14}-Na-Acetat zu langkettigen Fettsäuren synthetisiert werden. In vorliegender Arbeit werden gesättigte Fettsäuren diesem Enzymsystem zugesetzt und ihre Wirkung auf die Fettsäuresynthese bestimmt. Es kommen dabei Fettsäuren mit einer Kettenlänge von 9 - 17 C-Atomen zur Anwendung.

Methodik

Die Versuche wurden nach Angaben von Brady und Gurin (11) und der Modifizierung nach v. Brand und E. Helmreich (10) durchgeführt. Zur Fermentgewinnung dienten Lebern junger Tauben, die zuvor ausreichend mit Körnern gefüttert wurden, wodurch eine günstige Aktivitätslage des Fermentsystems zu erwarten war. Es kamen außerdem nur makroskopisch einwandfreie Lebern zur Verarbeitung.

Präparation des Fermentsystems:

Die Tauben wurden durch Scherenschlag dekapitiert und die Lebern sofort nach Entnahme in Eiswasser gebracht. Anschließend wurden die Lebern von anhaftendem Bindegewebe und Blutgerinnseln gereinigt und grob zerkleinert. Nachdem sie gewogen waren, wurden sie mit Puffer (0,085 m K_2HPO_4, 0,009 m KH_2PO_4, 0,07 m $KHCO_3$ zu gleichen Teilen, pH = 7,4) im Verhältnis 1 : 1,2 verdünnt und im Potter-Elvehjem-Apparat homogenisiert. Das so gewonnene Homogenat wurde zuerst 45 Min. lang bei 2000 U/min zentrifugiert und daraufhin der Überstand abermals so verdünnt, daß letztlich auf 3 Teile Leber 4 Teile Puffer entfielen. Dieses Gemisch wurde dann wiederum bei 25000 U/min 75 Min. lang zentrifugiert.

Inkubation:

Der Überstand vom letzten Zentrifugieren wurde nun im Warburg-Apparat inkubiert. Zu diesem Zweck wurden je 2,4 ml des Überstandes in einen 25 ml fassenden Warburg-Trog einpipettiert. Der Inhalt eines Troges setzte sich mit Zusätzen folgendermaßen zusammen:

0,4 ml	0,008 m C^{14}-Na-Acetat	Endkonz.
0,1 ml	0,006 m $MgCl_2$	"
0,1 ml	0,01 m Na-Citrat	"
2,4 ml	Enzymsystem	

0,4 ml C^{14}-Na-Acetat entsprachen etwa 110 000 Imp/min. Die Inkubation erfolgte 3 Stunden lang bei 38° C unter ständigem Schütteln.

CO_2-Begasung:

Bei den Versuchen, mit denen auch der Einfluß von CO_2 auf die Fettsäuresynthese untersucht wurde, wurde vor Beginn der Inkubation reines CO_2 10 Min. lang in die Warburg-Kölbchen mit der Reaktionslösung geleitet.

Verseifung und Isolierung der Fettsäuren:

Nach der Inkubation wurde die Reaktionslösung mit 7 ml aqua bidest. in ein 50 ml Rundkölbchen gespült, mit 25 mg Palmitinsäure und 5 ml 30 %iger alkoholischer KOH versetzt und 4 Stunden lang unter einem Rückflußkühler verseift. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch bis zum Umschlag des Bromkresylgrün-Methylorange-Indikators mit 18 %iger HCl leicht angesäuert. Durch viermaliges Ausschütteln mit Petrolaether wurden die Fettsäuren aus dem Verseifungsgemisch extrahiert und der Auszug nach dem Eindampfen im Wasserbad auf 10 ml mit Petrolaether aufgefüllt.

Messung der Radioaktivität:

Vom Petrolaetherauszug wurde je 1 ml auf ein Aluminiumplättchen mit Rand (Ø 25 mm), das mit "Lenspaper" belegt war, gegossen. Nach dem Verdunsten des Petrolaethers konnte nun die Radioaktivität im Geigerzähler direkt gemessen werden. Von jedem Versuchsansatz wurden 4 Plättchen gegossen und von diesen der Mittelwert errechnet. Die Messung erfolgte mit einem -Fensterzählrohr dünnster Belegung (1 mg/cm^2). Die Meßergebnisse wurden mit Hilfe einer C^{14}-Standardfolie auf 2,5 x 10^4 Imp/min. umgerechnet.

Versuchsergebnisse

Mit Hilfe der beschriebenen Enzympräparation war es möglich, den Einfluß von gesättigten Fettsäuren mit einer Kettenlänge von 9 - 17 Kohlenstoffatomen auf die Fettsäuresynthese zu untersuchen. Die Versuche zeigen, daß der Einbau von C^{14}-Na-Acetat in höhere Fettsäuren durch die zugesetzten Fettsäuren gehemmt wird. Besonders die mittelkettigen Säuren zeigen eine sehr starke Hemmung, die mit Zunahme der Kettenlänge abnimmt.

Die Tabellen 1 - 9 zeigen die Versuchsergebnisse der einzelnen Fettsäuren bei Zusätzen von 20 mg, 10 mg, 5 mg und 1 mg. Die Ausbeute an radioaktiven Fettsäuren ist dabei in Prozent, bezogen auf die Ausgangsaktivität (= 100 %) angegeben. Als Ausgangsaktivität wird die Radioaktivität eines Kontrollansatzes bezeichnet.

Infolge der unterschiedlichen Größe der Ausgangsaktivität zeigen die Ergebniswerte eine mehr oder weniger starke Streuung. Es kann sich eine signifikante Hemmung des Acetateinbaues nämlich nur dann zeigen, wenn das Enzymsystem eine genügende Synthesefähigkeit besitzt, jedoch nicht, wenn es bereits a priori durch irgendeinen Mangel gehemmt ist. Der Streuungsbereich ist in Tabelle 10 zusammengefaßt und in Prozentzahlen angegeben.

In Abb. 1 ist die hemmende Wirkung der einzelnen Säuren, bei Zusatz von 20 mg, unter Berücksichtigung der Streuungsbreite, dargestellt. Es zeigt sich hier, daß die Säuren mit einer Kettenlänge von 9 - 11 Kohlenstoffatomen eine besonders starke Wirkung entfalten und die Hemmung mit zunehmender Kettenlänge abnimmt.

Wie schon in früheren Arbeiten bereits berichtet wurde (12), so ergaben auch die eigenen Versuche eine Förderung der Fettsäuresynthese bei Begasung mit CO_2. Jedoch war CO_2 nicht in der Lage, die Hemmung des Einbaues von C^{14}-Na-Acetat in höhere Fettsäuren aufzuheben oder gar zu fördern. Wie aus Tab. 11 ersichtlich, ist es nicht möglich, durch gleichzeitige Begasung mit CO_2, die gehemmte Aktivitätslage zu beeinflussen.

Pelargonsäure C_9

Tab. 1

Nr.	Ausg. Akt.		20 mg		10 mg		5 mg		1 mg	
	l/min.	%	l/min	%	l/min	%	l/min	%	l/min	%
721	4,28	100	0,026	0,61						
731	2,755	100	0,068	2,46						
734	3,940	100	0,079	2,0						
742	2,516	100							2,465	98,1
764	4,120	100	0,224	0,54	0,0384	0,93	0,126	3,06	4,9	119,0
769	2,625	100	0,031	1,18	0,0713	2,7	0,0985	3,75	1,27	48,5

Höhe der Fettsäuresynthese = Imp. 10^4/min.

Caprinsäure C_{10}

Tab. 2

Nr.	Ausg. Akt.		20 mg		10 mg		5 mg		1 mg	
	l/min.	%	l/min	%	l/min	%	l/min	%	l/min	%
683	3,525	100			0,099	2,8	0,435	12,3	2,125	60,4
685	1,180	100			0,043	3,6	0,216	18,8	1,252	106,2
689	2,160	100			0,313	14,5	0,611	28,4	2,090	96,5
719	5,060	100	0,066	1,3						
721	4,28	100	0,059	1,4						
766	2,275	100	0,102	4,5	0,187	8,2	0,365	16,0	1,48	65,0

Undecylsäure C_{11}

Tab. 3

Nr.	Ausg. Akt.		20 mg		10 mg		5 mg		1 mg	
	l/min	%	l/min	%	l/min	%	l/min	%	l/min	%
735	5,12	100	0,071	1,4	0,264	5,2	2,008	40,4	3,02	59,0
738	1,31	100	0,088	6,7	0,125	9,5				
743	2,48	100	0,056	2,3	0,182	7,4	0,585	23,6	2,24	90,5
768	2,545	100	0,021	0,8	0,049	1,9	0,089	3,5	1,687	66,3

Laurinsäure C_{12}

Tab. 4

Nr.	Ausg. Akt.		20 mg		10 mg		5 mg		1 mg	
	l/min	%	l/min	%	l/min	%	l/min	%	l/min	%
688	5,64	100			1,724	30,4	3,11	54,8	4,75	83,8
691	4,05	100			0,504	12,4	1,63	40,3	3,28	81,0
700	5,47	100					1,52	27,8		
721	4,28	100	0,96	22,4						
758	1,62	100	0,178	11,0						
766	2,275	100	0,338	14,8	0,38	16,7	0,521	22,8	1,79	78,7

Tridecylsäure C_{13}

Tab. 5

Nr.	Ausg. Akt.		20 mg		10 mg		5 mg		1 mg	
	l/min	%	l/min	%	l/min	%	l/min	%	l/min	%
735	5,12	100	0,863	16,8	1,415	27,6	1,9	37,0	3,4	71,0
743	2,48	100	0,41	16,7	1,46	59,0	2,07	83,5	2,24	90,5
758	1,62	100	0,35	21,6						
763	8,92	100	3,75	42,0						
771	4,68	100	1,955	41,8						

Myristinsäure C_{14}

Tab. 6

Nr.	Ausg. Akt.		20 mg		10 mg		5 mg		1 mg	
	l/min	%	l/min	%	l/min	%	l/min	%	l/min	%
713	2,83	100	1,558	55,0	1,64	58,0	2,282	80,6	2,427	85,7
730	2,26	100	1,768	78,2	1,829	83,8	1,808	80,0	1,696	75,0
731	2,755	100	0,877	31,8						
734	3,94	100	1,92	48,7						
750	1,675	100			1,48	84,8			1,608	96,0
763	8,92	100	4,86	54,5						
758	1,62	100	1,083	66,9						

Pentadecylsäure C_{15}

Tab. 7

Nr.	Ausg. Akt.		20 mg		10 mg		5 mg		1 mg	
	l/min	%	l/min	%	l/min	%	l/min	%	l/min	%
726	1,643	100			1,445	88,0	1,88	114,6	1,29	78,5
733	2,0	100	1,79	89,5	1,917	91,0	1,729	86,3	1,876	93,8
736	3,52	100	1,775	50,5						
768	2,545	100	1,625	63,8						
771	4,68	100	3,165	67,7						

Palmitinsäure C_{16}

Tab. 8

Nr.	Ausg. Akt.		20 mg		10 mg		5 mg		1 mg	
	l/min	%	l/min	%	l/min	%	l/min	%	l/min	%
635	4,57	100			2,78	60,8	2,975	65,0	3,5	76,5
641	2,36	100			1,658	70,5	2,03	86,0	1,98	84,0
733	2,0	100	1,668	83,3						
764	4,12	100	2,676	65,0	2,565	62,4	2,72	66,1	3,06	74,5
769	2,685	100	1,79	68,3	2,015	76,7	2,365	90,0	2,515	95,8

Margarinesäure C_{17}

Tab. 9

Nr.	Ausg. Akt.		20 mg		10 mg		5 mg		1 mg	
	I/min	%	I/min	%	I/min	%	I/min	%	I/min	%
726	1,643	100	1,04	63,3	0,822	50,0	1,21	73,6	1,436	82,4
733	2,0	100	1,077	53,8	1,409	70,5	1,612	80,6	2,135	106,5
734	3,94	100	3,51	89,0						
736	3,52	100	2,608	74,1						
768	2,545	100	1,635	64,3						

Hemmungsbereich der Versuchsergebnisse der einzelnen Säuren:

Tab. 10

Säure	20 mg	10 mg	5 mg	1 mg
C_9	0,5 - 2,4	0,9 - 2,7	3,0 - 3,7	48,5 - 98,1
C_{10}	1,3 - 4,5	2,8 - 14,5	12,3 - 28,4	60,4 - 96,5
C_{11}	0,8 - 6,7	1,9 - 9,5	3,5 - 40,4	59,0 - 90,5
C_{12}	11,0 - 22,4	12,4 - 30,4	22,8 - 54,8	78,7 - 83,8
C_{13}	16,7 - 42,0	27,6 - 59,0	37,0 - 83,5	71,0 - 90,5
C_{14}	31,8 - 78,2	58,0 - 84,8	80,0 - 80,6	75,0 - 96,0
C_{15}	50,5 - 89,5	88,0 - 91,0	86,3 -114,6	78,5 - 93,8
C_{16}	65,0 - 83,3	60,8 - 76,7	65,0 - 90,0	74,5 - 95,8
C_{17}	53,8 - 84,3	50,0 - 70,5	73,6 - 80,6	82,4 -106,5

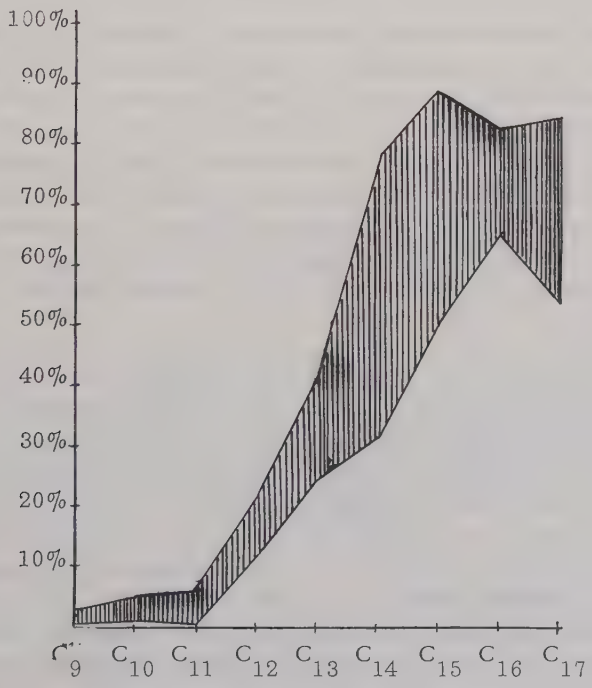
Zahlenangaben in % der Ausgangsaktivität

Kombination der Fettsäuren mit CO_2

Tab. 11

Nr.	Ausg. Akt.		20 mg		CO_2 mg		20 mg/CO_2	
	l/min	%	l/min	%	l/min	%	l/min	%
759	1,61	100	0,062	3,9	1,95	121,0	0,055	3,4
766	2,275	100	0,102	4,5	3,39	149,0	0,176	7,7
766	2,275	100	0,338	14,8	3,39	149,0	0,516	22,6
768	2,545	100	1,625	63,8	4,7	184,0	2,245	88,3
764	4,12	100	2,676	65,0	5,55	135,0	2,78	67,6
768	2,545	100	1,635	64,3	4,7	184,0	1,935	76,0

Abb. 1



Hemmungsbereich der Fettsäuren (C_9 - C_{17}) bei Zusatz von 20 mg.

Diskussion

Ein aus Taubenlebern gewonnenes Enzymsystem, welches gleichzeitig die Fermente des Fettstoffwechsels und der Glykolyse enthielt, synthetisierte radioaktives C^{14}-Na-Acetat zu höheren Fettsäuren. Durch Zusatz von gesättigten Fettsäuren wurde die Fettsäuresynthese gehemmt. Dabei ergaben Fettsäuren mit einer Kettenlänge von 9 - 11 Kohlenstoffatomen eine äußerst starke Hemmung (bis unter 1 % des Kontrollwertes), während die Hemmung der längerkettigen Fettsäuren mit Zunahme der Kettenlänge stark abnahm. Andererseits zeigten die kurzkettigen Fettsäuren ebenfalls eine schwächere Hemmung, die aber mit Zunahme der Kettenlänge bis zu 8 Kohlenstoffatomen stets zunahm (13). Es zeigte sich also, daß die mittelkettigen Fettsäuren am stärksten den Einbau von C^{14}-Na-Acetat in die Fettsäuresynthese in vitro verhindern konnten. Diese Hemmung konnte auch durch Begasung mit CO_2 nicht aufgehoben werden, obwohl CO_2 sonst in der Lage ist, die Fettsäuresynthese zu steigern.

Auch Steinberg und Fredrickson (14) konnten in Versuchen mit Leberschnitten beweisen, daß Phenyl-äthyl-essigsäure in 10^{-3} m Konzentration den Einbau von aktivem Acetat in Cholesterin und Fettsäuren in hohem Ausmaß hemmt. Ähnliche Ergebnisse lieferten α, α'-Diphenyl-buttersäure und β, β'-Diphenyl-α-äthyl-propionsäure, während α, α'-Diphenyl-valeriansäure sogar schon in 10^{-5} m Konzentration wirksam war. Es wurde nun vermutet, daß derartige 2-fach substituierte Fettsäuren als "falsche Metaboliten" die endogene Lipogenese aus Acetat hemmen könnten (15). Wie aber aus den eigenen Versuchsergebnissen hervorgeht, zeigen die nichtsubstituierten Fettsäuren dieselbe Wirkung.

Bei weiteren Versuchen mit der Phenyl-äthyl-essigsäure wurde ebenfalls eine Hemmung der Fettsäuresynthese beobachtet (16). Die Autoren nahmen dabei den Angriffspunkt der Phenyl-äthyl-essigsäure in der Weiterverarbeitung der Essigsäure an. Sie glaubten, daß es zu einem Überschuß an verwertbarem Acetat kommen muß, welcher seinerseits eine Hemmung des Fettsäurestoffwechsels bewirken könnte, die sich in einem Anstau von Leberfetten zu erkennen gibt. Es zeigten aber in den eigenen Versuchen gerade die mittelkettigen Fettsäuren die stärkste Wirkung. Diese mittelkettigen Fettsäuren sind aber physiologischerweise nicht in den tierischen Fetten vorhanden. Selbst bei Fütterungsversuchen mit mittelkettigen Fettsäuren waren diese nicht oder nur äußerst gering in der Leber nachweisbar, während mehr als 95 % der Leberfettsäuren langkettig waren, obwohl derartige in der Nahrung nicht vorkamen (17). In gleicher Weise konnte von Goldschmidt St., H. Rehberg, V. v. Brand

und K. Desing (22) mit Hilfe einer chromatographischen Analyse festgestellt werden, daß hauptsächlich langkettige Fettsäuren (Palmitin-, Stearin- und Ölsäure) im Taubenleberfett vorhanden sind und diese auch bei in vitro Versuchen gebildet werden. Wie die Versuchsergebnisse aber zeigen, übten gerade die langkettigen Fettsäuren die schwächste Hemmwirkung auf die Fettsäuresynthese aus C^{14}-Na Acetat aus. Es kann sich deshalb wohl nicht um eine Hemmung des Fettstoffwechsels handeln, die durch einen Anstau der zugesetzten Fettsäuren bedingt ist.

Hill, Linzasoro, Chevallier und Chaikoff (19) führten Fütterungsversuche mit Fett an Ratten durch. Sie verfolgten dabei den Einbau von Acetat-1-C^{14} in das Leberfett. Dabei stellten sie fest, daß fettfrei ernährte Tiere die stärkste Fettbildung in der Leber hatten, während sie bei einer Fettzufuhr von 15 % der Nahrung auf 10 % vermindert wurde. Ähnliche Versuche führte H. Schön bei der diätetischen Therapie von Fettsüchtigen durch (20). Er verwandte dabei mittlere Fettsäuren (Capryl-, Caprin- und Laurinsäure). Dadurch konnte bei 20 Patienten, bei denen die Diät zur Anwendung kam, ein durchschnittlicher Gewichtsverlust von 1 kg pro Woche erzielt werden. Als wesentlicher Stoffwechseleffekt zeigte sich dabei eine schnell auftretende Ketonämie nach Verabreichung der Fettsäuren. Andere Autoren stellten ebenfalls eine Ketokörperbildung während einer intravenösen Infusion einer kurzkettigen Fettsäure fest (21). Dabei wurde während der Infusion ein Anstieg der Ketokörperbildung auf etwa das Vierfache des Anfangswertes registriert. Gleichzeitige Zugabe von Glukose oder Glukose und Insulin konnte aber die Ketokörperbildung im Lebervenenblut vermindern. Das Auftreten der Ketokörper bei Zufuhr von Fettsäuren weist auf eine Fettstoffwechselstörung infolge eines Mangels an DPNH hin, das zur Reduzierung von Acetacetyl nötig wäre. Da dieses DPNH aber bei der Glykolyse gebildet wird und das Ausmaß der Fettsynthese deshalb von einer ausreichenden Glykolyse abhängt (18), ist der Angriffspunkt der Fettsäuren im Bereiche der Glykolyse zu suchen. Es kann also daraus geschlossen werden, daß durch die zugesetzten Fettsäuren eine Behinderung der glykolytischen DPNH-Bildung zustandekommt, woraus die Einschränkung der Fettsynthese resultiert.

Zusammenfassung

Einleitend wurde der Fettstoffwechsel beschrieben und auf seine Abhängigkeit von der Glykolyse hingewiesen. Mit einer Fermentpräparation aus Taubenlebern wurden höhere Fettsäuren aus C^{14}-Na Acetat synthetisiert. Diese Synthese konnte durch gesättigte Fettsäuren gehemmt werden. Als besonders wirksam erwiesen sich dabei die Fettsäuren mit einer mittleren Kettenlänge. Gleichzeitige Begasung mit CO_2 konnte die gehemmte Synthese nicht mehr in Gang bringen.

Die Möglichkeiten einer Störung der Fettsäuresynthese durch einen Anstau von Fettsäuren oder eine Behinderung der DPNH-Bildung wird diskutiert.

Literatur

1.) F. Knoop: Beitr. chem. -phys-path. 6, 150 (1904)

2.) Lynen, F. and S. Ochoa: Biochim. et Biophys. Acta 12, 299 (1953)

3.) Leuthardt, F.: Lehrb. der Physiol. Chemie 14. Aufl. (1959)

4.) Lynen, F., E. Reichert und L. Rueff: Liebigs Ann. Chem. 575, 1 (1951)

5.) Lynen, F. und E. Reichert: Angew. Chemie 63, 47 (1951)

6.) Stadtman E. R., P. Overath, H. Eggerer und F. Lynen: Biochem. Biophys. Res. Comm. 2, 1 (1960)

7.) Barker H. A., R. O. Smyth, H. Weissbach, J. N. Ladd, J. I. Toohey and B. E. Volkani: J. Biol. Chem. 235, 480 (1960)

8.) Wakil S. J. and J. Ganguly: Fed. Proc. 18, 346 (1959)

9.) Helmreich E., H. Holzer, W. Lamprecht und S. Goldschmidt: Hoppe-Seyler's Zschr. 297, 1 (1954)

10.) v. Brand V. und E. Helmreich: Biochem. Zschr. 328, 146 (1956)

11.) Brady R. O. and S. Gurin: J. Biol. Chem. 199, 421 (1952)

12.) v. Stetten D.: "Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von CO_2 auf die Fettsäuresynthese in vitro". Dissertation München 1960

13.) Wosche'e G. J.: Persönl. Mitteilung aus der Med. Poliklinik der Universität München

14.) Steinberg D. und D. S. Fredrickson: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 90, 232 (1955)

15.) Redel J. und J. Cottet: C. R. hebd. Seances Acad. Sci. 236, 553 (1953)

16.) Krüskemper H. L. und G. Schulz: Hoppe-Seyler's Zschr. 311, 149 (1958)

17.) Weitzel G., H. Schön, F. Gey und U. Roester: Hoppe-Seyler's Zschr. 303, 184 (1956)

18.) Seitz W. und V. v. Brand: Zschr. f. d. Ges. Inn. Med. 19, 764 (1958)

19.) Hill R., M. Linzasoro, E. Chevallier and I. Chaikoff: J. biol. Chem. 233, 305 (1958)

20.) Schön H.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 64, 306 (1959)

21.) McPherson H. T., E. E. Werk jr., J. D. Myers and F. L. Engel: J. Clin. Invest. 37, 1379 (1958)

22.) Goldschmidt, St., H. Rehberg, V. v. Brand und K. Desing: Chem. Ber. 90, 963 (1957)

Herrn Professor Dr. W. Seitz danke ich für die Überlassung des Themas und für die Beurteilung der Arbeit sehr herzlich.

Für die ständige Beratung und Betreuung bei der Ausführung der Arbeit bin ich Frau Dr. V. v. Brand zu großem Dank verpflichtet.

Den techn. Assistentinnen Frl. I. Thöring und Frl. H. Wilde danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei der Laborarbeit.

Lebenslauf

Am 26. April 1935 wurde ich, Horst Hermann Hartmann, als Sohn des prakt. Arztes Dr. Max Hartmann und seiner Ehefrau Auguste in Birnbach/Rott geboren. Von 1941-1946 besuchte ich die Volksschule in Birnbach und trat dann in die Oberrealschule in Pfarrkirchen über, die ich im Juli 1956 nach bestandener Reifeprüfung verließ. Von Wintersemester 1956/57 bis Wintersemester 1961/62 war ich an der Universität München immatrikuliert und unterzog mich am 6. 6. 1962 dem medizinischen Staatsexamen.